

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/30605 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juni 2000 (02.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/03767 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1999 (24.11.99) (30) Prioritätsdaten: 198 55 287.4 24. November 1998 (24.11.98) DE 199 57 472.3 24. November 1999 (24.11.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): STEIGER-WALD ARZNEIMITTELWERK GMBH [DE/DE]; Havelstraße 5, D-64295 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUPER, Willi [DE/DE]; Erfurter Strasse 2, D-68649 Gross-Rohrheim (DE). MAIDONIS, Panagiotis [DE/DE]; Frankfurter Strasse 12, D-64293 Darmstadt (DE). (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, IL, IN, JP, KP, KR, MX, NO, PL, RO, RU, SK, UA, US, YU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING MEDICAMENTS FROM PLANT EXTRACTS, IN A SOLID FORM OF ADMINISTRATION (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN IN FESTER DARREICHUNGSFORM AUS PFLANZLICHEN EXTRAKTEN (57) Abstract <p>The invention relates to a method for producing a medicament containing plant extracts, in the form of tablets or capsules. According to said method, a dry extract is first compacted in order to reduce its volume. The particles of the compact are then screened to a uniform grade, masked with titanium dioxide, talcum and highly disperse silicon dioxide in a mixing process and subsequently treated with additional auxiliary substances in two further mixing stages. The masked compact has the necessary flow properties for producing tablets and is protected against moisture factors. The extract accounts for at least 65 wt.% so that comparatively small tablets can be produced with low rates of decomposition due to the masking.</p> (57) Zusammenfassung <p>Zur Herstellung eines pflanzliche Extrakte enthaltenden Arzneimittels in Tabletten oder Kapselform wird ein Trockenextrakt zur Volumenverringering zunächst kompaktiert. Die anschließend durch Sieben auf eine einheitliche Korngröße eingestellten Kompaktatpartikel werden in einem Mischvorgang mit Titandioxid, Talkum und hochdispersem Siliciumdioxid maskiert sowie anschließend in zwei weiteren Mischstufen mit zusätzlichen Hilfsstoffen behandelt. Das maskierte Kompaktat weist die für die Tablettenherstellung erforderlichen Fließeigenschaften auf und ist vor Feuchtigkeitseinflüssen geschützt. Der Extraktanteil beträgt mindestens 65 Gew.-%, so daß vergleichsweise kleine Tabletten mit aufgrund der Maskierung geringen Zerfallszeiten hergestellt werden können.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln in fester
5 Darreichungsform aus pflanzlichen Extrakten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
Arzneimitteln in fester Darreichungsform aus pflanzlichen
Extrakten, insbesondere Johanniskraut-Extrakt.

10

Arzneimittel in fester Form, wie Tabletten oder Kapseln,
sind gegenüber der flüssigen Verabreichungsform bekannt-
termaßen insofern vorteilhaft, als sie in tieferen Ab-
schnitten des Verdauungstraktes zur Wirkung kommen. Da-
15 durch ermöglichen sie eine zielgerichtete Freisetzung der
arzneilich wirksamen Bestandteile und somit eine besser
zu steuernde Therapie. Die individuelle Behandlung des
Patienten durch den Arzt kann über eine genaue Dosierung
der Einzeldosis erfolgen. Zudem zeichnen sich die in fe-
20 ster Form vorliegenden Arzneimittel durch hohe Stabilität
aus und können im wesentlichen problemlos verpackt, gela-
gert und transportiert werden.

Die Verabreichung von Tabletten oder Kapseln aus pflanz-
25 lichen Extrakten ist jedoch insofern nicht zufriedenstel-
lend, als durch einen hohen Anteil an Hilfsstoffen in
Kombination mit den in relativ geringen Anteilen vorlie-
genden arzneilich wirksamen pflanzlichen Extrakten zum
einen das Resorptionsverhalten und zum anderen die Arz-
30 neiwirkstoffkonzentration am Resorptionsort bei derarti-
gen Arzneimitteln gering ist. Darüber hinaus sind die Ta-
bletten vergleichsweise groß, d.h. vom Patienten schwer
einzunehmen.

35 Aus der DE 197 00 788 A1 ist bereits ein oral applizier-
bares Arzneimittel auf der Basis eines Johanniskrautex-

traktes bekannt, das in getrockneter Form als Pulver, Granulat, Kapsel oder Tablette verabreicht werden soll. Es wird jedoch keine technische Lehre vermittelt, wie eine mit pflanzlichem Extrakt hoch angereicherte Tablette
5 tatsächlich hergestellt werden soll.

Die DE 196 39 375 A1 beschreibt ein Mistel-Trockenextrakt, dessen Verwendung ebenfalls als Pulver oder Granulat in einer Kapsel oder als Tablette oder
10 Flüssigkeit erfolgen soll. Insbesondere ist in diesem Fall eine orale Applikation in calciumcarbonat- oder saccharidhaltiger Granulatform vorgesehen.

In der gleichen Darreichungsform ist aus der DE 196 27
15 376 A1 des weiteren die Verwendung eines Arzneimittels auf der Basis eines Artischocken-Extraktes bekannt.

Die oben genannten Arzneimittel sind alles in allem insofern nachteilig, als sie keine mit pflanzlichem Trockenextrakt hoch angereicherte Verabreichungsform darstellen. Das heißt, bei einer ausreichend hohen Dosierung des Arzneimittels in Tablettenform müßten mehrere Tabletten oder eine nicht einnehmbar große Tablette verabreicht
20 werden.

25 In der DE 36 16 054 A1 wird ein homöopathisches Arzneimittel beansprucht. Zu dessen Herstellung werden Triturationen von Schweineknochenmark, Schweinegelenkknorpel, Gelatine und Harpagophytine sowie einem äußerst hohen Anteil an Hilfsstoffen durch ein Sieb granuliert. Das Granulat wird mit weiteren Hilfsstoffen versetzt und in Tabletten verpreßt. Wegen des hohen Hilfsstoffanteils ist diese Art der Tablettenherstellung aus einem Granulat nicht auf die Herstellung von in oral verabreichungsfähiger Größe vorliegenden Tabletten aus Pflanzenextrakten,
30 das heißt, von Tabletten mit einem möglichst geringen
35

Hilfsstoffanteil und einem hohen Trockenextraktanteil, übertragbar.

5 Eine aus der DE 33 28 262 C 2 bekannte Arzneimittelzubereitung aus den Extrakten verschiedener Drogen kann entweder in flüssiger Form oder als Trockenextrakt in Pulver-, Granulat-, Tabletten- oder Kapselform verabreicht werden. Gemäß einer Ausführungsform wird das pulvrige
10 Trockenextrakt unter Beimengung von Lactose und Magnesiumstearat zu Tabletten verpreßt, die anschließend zu einem Granulat als fertige Arzneimittelzubereitung zerkleinert werden. In einer zweiten Ausführungsform wird der pulvrige Trockenextrakt mit Cellulose und Magnesiumstearat vermischt und unmittelbar zu Tabletten verpreßt.
15 Zwar werden hier feste Darreichungsformen mit einem hohen Anteil an pflanzlichen Extrakten angegeben, jedoch ist mit einer derart aus einem Trockenextrakt verpreßten Tablette die Einhaltung der von einem Arzneimittel geförderten Parameter, zum Beispiel Zerfallszeit oder Feuchtigkeitsschutz, nicht gewährleistet.
20

Die JP 78 13 347 und die JP 77 102 4416 beschreiben jeweils die Herstellung von aus pflanzlichen Extrakten unter Zumischung verschiedener Hilfsstoffe hergestellten
25 Granulaten, ohne damit die Bedingungen für die industrielle Produktion von Tabletten mit einem hohen Trockenextraktanteil, die zudem den sonstigen Anforderungen an ein herkömmliches Arzneimittel gerecht werden, eindeutig zu beanspruchen.

30 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Fertigarzneimitteln in fester Darreichungsform mit einem pflanzlichen Extrakt als arzneilich wirksamem Bestandteil anzugeben, das ein
35 gale-nisch stabiles, hochwirksames und am Freisetzungsort leicht lösliches und resorbierbares Medikament mit hohem

Extraktanteil in vergleichsweise geringer Tablettengröße zur Verfügung stellt.

5 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe mit einem Verfahren gemäß den Merkmalen des Patentanspruches 1 gelöst.

Der Grundgedanke der Erfindung besteht mit anderen Worten in der Kompaktierung des Trockenextraktes zu Granulatpartikeln in Kombination mit einer dreischichtigen Maskierung des auf eine einheitliche Teilchengröße klassierten Granulats in einem Mischvorgang mit Titandioxid, Talkum und hochdispersem Siliciumdioxid. Die so ausgebildeten -
10 verdichteten und gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen maskierten - Granulatteilchen werden anschließend in der
15 üblichen Weise zu Tabletten oder Kapseln weiterverarbeitet.

Durch die Kombination der Schritte Kompaktieren, Klassieren auf eine einheitliche Korngröße und Maskieren in der
20 angegebenen Weise wird ein für die industrielle Tabletten oder Kapselherstellung geeigneter Ausgangsstoff mit guten Fließeigenschaften geschaffen, der über einen äußerst hohen Extraktgehalt verfügt und mit einem entsprechend geringen Hilfsstoffanteil auskommt. Da der Extraktanteil in
25 dem maskierten Kompaktat mindestens 65 Gew.-% beträgt, kann somit in einer Tablette üblicher Größe ein hochwirksames Medikament auf der Basis von pflanzlichen Extrakten zur Verfügung gestellt werden. Die bei der Maskierung der Granulatpartikel in der vorgegebenen Reihenfolge auf-
30 brachten Hilfsstoffe stehen der Wirksamkeit des Medikaments nicht entgegen, da die Granulatpartikel an den Außenflächen aufgrund der äußeren Schicht aus hochdispersem Siliciumdioxid nicht miteinander verschmelzen und somit nach der Einnahme leicht zerfallen und vollständig wirksam werden können.
35

Bei der dreistufigen Maskierung legt sich das vorzugsweise zuerst aufgebraachte Titandioxid unmittelbar an alle Oberflächenbereiche der Granulatpartikel an und bietet einen Feuchtigkeitsschutz für den üblicherweise hygroskopischen Extrakt. Mit dem anschließend auf die Titandioxidschicht aufgebraachten Talkum werden die verbleibenden Räume an der Granulatoberfläche gefüllt, um eine glatte, geschlossene Oberfläche zu erzielen. Schließlich dient das hochdisperse Siliciumdioxid auf der Außenfläche als Trennschicht zwischen den Granulatpartikeln in einer gepreßten Tablette. Die so maskierten Granulatpartikel zeichnen sich zudem durch eine für die Weiterverarbeitung vorteilhafte, besonders gute Fließfähigkeit aus.

Aus den Unteransprüchen sowie der nachfolgenden Beschreibung eines Ausführungsbeispiels ergeben sich weitere Merkmale und vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Tabletten aus pflanzlichen Extrakten wird am Beispiel der Verwendung von Johanniskraut als arzneilich wirksamem Bestandteil zur Behandlung von Depressionen näher erläutert.

Ein aus grob geschnittenen Knospen und Blüten von Johanniskraut unter Verwendung eines Ethanol-Wasser-Gemisches erzeugter Flüssigextrakt wird durch Eindampfen zu einer dickflüssigen Masse aufkonzentriert und durch Sprühtrocknung in der Stufe A zu einem pulvrigen Trockenextrakt verarbeitet, dem zur Erleichterung des Trocknungsprozesses bestimmte Hilfsstoffe - hier Maltodextrin und hochdisperses Siliciumdioxid im Verhältnis 9 : 1 - in einem Anteil von 10 Gew.-% an dem pflanzlichen Trockenextrakt zugemischt wurden. Alternativ können auch andere Dextrine verwendet werden.

In der Stufe B wird der Trockenextrakt durch mechanische Verdichtung unter Zusatz des als Bindemittel dienenden Hilfsstoffs Lactose Monohydrat zu Granulat kompaktiert.

5 In dieser Stufe können als alternative Hilfsstoffe Lactose-Derivate, Cellulose-Derivate, Stärke, Mannitol und Calciumcarbonat eingesetzt werden. In einem anschließenden Siebvorgang wird ein Kompaktat in einer einheitlichen Teilchengröße mit einem Hilfsstoffanteil von

10 maximal 15 Gew.-% zur Verfügung gestellt.

Das in der Teilchengröße homogene, noch hygroskopische Kompaktat wird in der darauffolgenden Stufe C in einem ersten dreistufigen Mischvorgang zuerst mit Titandioxid,

15 dann mit Talkum und anschließend mit hochdispersem Siliciumdioxid maskiert, um einen Feuchtigkeitsschutz und eine gute Fließfähigkeit sowie gute Zerfallseigenschaften der aus dem Kompaktat herzustellenden Tabletten zu bewirken. Die Homogenität des Kompaktats gewährleistet eine

20 gleichmäßig dünne Beschichtung aller Teilchen. In einem zweiten und dritten Mischvorgang werden die Teilchen zusätzlich zunächst mit Lactose Monohydrat und Carboxymethyl-Cellulose-Natrium und anschließend mit Magnesiumstearat/Stearinsäure maskiert. Der Anteil an Hilfs-

25 stoffen beträgt jetzt höchstens 35 Gew.-%. Für Lactose Monohydrat können alternativ die oben erwähnten Hilfsstoffe und für Natriumcarboxymethylcellulose kann Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, Stärke, Pektin, Magnesiumoxid, Kaliumbicarbonat und Kaliumcarbonat eingesetzt werden.

30

Die guten Fließeigenschaften der maskierten Kompaktatteilchen erlauben deren unmittelbare Weiterverarbeitung in einer Tablettenpresse (Stufe D). Die so hergestellten Tablettenkerne werden anschließend zum Licht-,

35 Sauerstoff- und Feuchtigkeitsschutz mit einem Überzugs-

film versehen. Der Anteil an pflanzlichem Trockenextrakt beträgt danach mindestens 60 Gew.-%. Die so aus Pflanzenextrakten herstellbare Tablette ermöglicht bei guten Zerfallseigenschaften eine hohe und genaue Dosierung des Johanniskrautextraktes, und zwar bei geringer, d.h. einnehmbarer Tablettengröße.

Die Erfindung ist nicht auf das vorgehend geschilderte Ausführungsbeispiel beschränkt. Vielmehr sind im Rahmen des grundlegenden Erfindungsgedankens, das heißt der Herstellung eines aus Trockenextrakt erzeugten Kompaktats aus einheitlich großen, anschließend mit bestimmten Hilfsstoffen maskierten Teilchen, die zu Tabletten mit einem Extraktanteil zwischen 65 und 75 Gew.-% verpreßt werden können, verschiedene Modifikationen in bezug auf den Trockenextrakt und dessen Herstellung oder die verwendeten Hilfsstoffe denkbar.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln in fester
5 Darreichungsform aus pflanzlichen Extrakten, insbesondere von Tabletten mit einem Johanniskrautextrakt, bei dem ein flüssiger pflanzlicher Extrakt unter Zusatz bestimmter Hilfsstoffe zu einem Trockenextrakt oder Trockenextrakt-Granulat verarbeitet wird, da-
10 durch gekennzeichnet, daß die Trockenextraktpartikel unter Zumischung von das Granuliertverhalten verbessernden Hilfsstoffen zu einem Granulat mit verringertem Luftanteil kompaktiert werden und das verdichtete Granulat nach Einstellung einer homogenen Partikel-
15 größe in einem Siebvorgang zur Maskierung der einzelnen Kompaktatpartikel mit Titandioxid, Talkum und hochdispersem Siliciumdioxid gemischt wird und die so beschichteten Kompaktatpartikel anschließend zu Tabletten verpreßt werden.
20
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoff bei der Kompaktierung des Trockenextrakts Lactose Monohydrat zugemischt wird.
- 25 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das maskierte Kompaktat in weiteren Mischstufen mit zusätzlichen Hilfsstoffen behandelt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
30 daß als zusätzliche Hilfsstoffe zunächst Lactose Monohydrat/Carboxymethyl-Cellulose-Natrium und danach Magnesiumstearat/Stearinsäure verwendet werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
35 zeichnet, daß der Anteil an Hilfsstoffen im Verhält-

nis zu dem pflanzlichen Trockenextrakt 35 Gew.-% nicht überschreitet.

- 5 6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoffanteil bei der Trockenextrakt-herstellung 10 Gew.-%, bei der Kompaktierung 5 Gew.-% und bei der Maskierung 20 Gew.-% nicht überschreitet.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Maskierung des Kompaktats mit Titandioxid, Talkum und hochdisperssem Siliciumdioxid in der angegebenen Reihenfolge durchgeführt wird.

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 35/78, 9/20		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/30605 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juni 2000 (02.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/03767 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1999 (24.11.99) (30) Prioritätsdaten: 198 55 287.4 24. November 1998 (24.11.98) DE 199 57 472.3 24. November 1999 (24.11.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): STEIGER- WALD ARZNEIMITTELWERK GMBH [DE/DE]; Havel- straße 5, D-64295 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUPER, Willi [DE/DE]; Er- furter Strasse 2, D-68649 Gross-Rohrheim (DE). MAIDO- NIS, Panagiotis [DE/DE]; Frankfurter Strasse 12, D-64293 Darmstadt (DE). (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, IL, IN, JP, KP, KR, MX, NO, PL, RO, RU, SK, UA, US, YU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen- berichts: 3. August 2000 (03.08.00)	
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING MEDICAMENTS FROM PLANT EXTRACTS, IN A SOLID FORM OF ADMINISTRATION (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN IN FESTER DARREICHUNGSFORM AUS PFLAN- ZLICHEN EXTRAKTEN (57) Abstract The invention relates to a method for producing a medicament containing plant extracts, in the form of tablets or capsules. According to said method, a dry extract is first compacted in order to reduce its volume. The particles of the compact are then screened to a uniform grade, masked with titanium dioxide, talcum and highly disperse silicon dioxide in a mixing process and subsequently treated with additional auxiliary substances in two further mixing stages. The masked compact has the necessary flow properties for producing tablets and is protected against moisture factors. The extract accounts for at least 65 wt.% so that comparatively small tablets can be produced with low rates of decomposition due to the masking. (57) Zusammenfassung Zur Herstellung eines pflanzliche Extrakte enthaltenden Arzneimittels in Tabletten oder Kapselform wird ein Trockenextrakt zur Volumenverringering zunächst kompaktiert. Die anschließend durch Sieben auf eine einheitliche Korngröße eingestellten Kompaktatpartikel werden in einem Mischvorgang mit Titandioxid, Talkum und hochdispersem Siliciumdioxid maskiert sowie anschließend in zwei weiteren Mischstufen mit zusätzlichen Hilfsstoffen behandelt. Das maskierte Kompaktat weist die für die Tablettenherstellung erforderlichen Fließeigenschaften auf und ist vor Feuchtigkeitseinflüssen geschützt. Der Extraktanteil beträgt mindestens 65 Gew.-%, so daß vergleichsweise kleine Tabletten mit aufgrund der Maskierung geringen Zerfallszeiten hergestellt werden können.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No.

PCT/DE 99/03767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K35/78 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 530 833 A (TSUMURA & CO) 10 March 1993 (1993-03-10) page 3, column 4, line 4 - line 48 page 4; example 1 page 5; examples 4,7	1-7
A	DATABASE WPI Week 8120 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1981-35188d XP002123427 & JP 56 030914 A (TSUMARA JUNTENDO KK), 28 March 1981 (1981-03-28) abstract	1-7
A	WO 96 37195 A (MEPHA AG) 28 November 1996 (1996-11-28) page 2, line 7 - line 13	1-7
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2000

Date of mailing of the international search report

22/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 99/03767

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 867 177 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 30 September 1998 (1998-09-30) page 2, line 42 - line 57 page 4 -page 5; examples 1,5 <u> </u>	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/03767

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 530833 A	10-03-1993	AT 136785 T DE 69209942 D DE 69209942 T ES 2088523 T JP 5194246 A US 5318798 A	15-05-1996 23-05-1996 05-09-1996 16-08-1996 03-08-1993 07-06-1994
JP 56030914 A	28-03-1981	JP 1535461 C JP 58007608 B	21-12-1989 10-02-1983
WO 9637195 A	28-11-1996	CH 687810 A AU 5683796 A CN 1185105 A CZ 9703659 A EP 0828480 A JP 11505808 T PL 324220 A	28-02-1997 11-12-1996 17-06-1998 18-03-1998 18-03-1998 25-05-1999 11-05-1998
EP 867177 A	30-09-1998	AU 5638498 A CA 2229351 A CN 1194827 A JP 10245348 A NO 980840 A US 6030645 A	03-09-1998 28-08-1998 07-10-1998 14-09-1998 31-08-1998 29-02-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

trt onales Aktenzeichen
PCT/DE 99/03767

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K35/78 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 530 833 A (TSUMURA & CO) 10. März 1993 (1993-03-10) Seite 3, Spalte 4, Zeile 4 - Zeile 48 Seite 4; Beispiel 1 Seite 5; Beispiele 4,7	1-7
A	DATABASE WPI Week 8120 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1981-35188d XP002123427 & JP 56 030914 A (TSUMARA JUNTENDO KK), 28. März 1981 (1981-03-28) Zusammenfassung	1-7
A	WO 96 37195 A (MEPHA AG) 28. November 1996 (1996-11-28) Seite 2, Zeile 7 - Zeile 13	1-7
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"†" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Mai 2000

Abeendatum des internationalen Recherchenberichts

22/05/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Antragszeichen

PCT/DE 99/03767

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>EP 0 867 177 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG)</p> <p>30. September 1998 (1998-09-30)</p> <p>Seite 2, Zeile 42 - Zeile 57</p> <p>Seite 4 -Seite 5; Beispiele 1,5</p>	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Klass. Aktenzeichen
PCT/DE 99/03767

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 530833 A	10-03-1993	AT 136785 T DE 69209942 D DE 69209942 T ES 2088523 T JP 5194246 A US 5318798 A	15-05-1996 23-05-1996 05-09-1996 16-08-1996 03-08-1993 07-06-1994
JP 56030914 A	28-03-1981	JP 1535461 C JP 58007608 B	21-12-1989 10-02-1983
WO 9637195 A	28-11-1996	CH 687810 A AU 5683796 A CN 1185105 A CZ 9703659 A EP 0828480 A JP 11505808 T PL 324220 A	28-02-1997 11-12-1996 17-06-1998 18-03-1998 18-03-1998 25-05-1999 11-05-1998
EP 867177 A	30-09-1998	AU 5638498 A CA 2229351 A CN 1194827 A JP 10245348 A NO 980840 A US 6030645 A	03-09-1998 28-08-1998 07-10-1998 14-09-1998 31-08-1998 29-02-2000